

СД-36. СОЗДАНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ II ИЗОФОРМЫ УГОЛЬНОЙ АНГИДРАЗЫ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ КОНЬЮГАЦИИ С БИОПОЛИМЕРНЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ

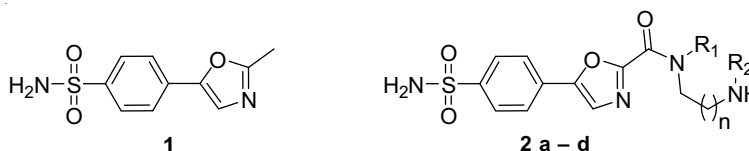
С. А. Калинин, А. А. Коваленко, Д. В. Дарьин, М. Ю. Красавин

Санкт-Петербургский государственный университет,
198504, Россия, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр., 26

E-mail: stanislaw.k@mail.ru

Ингибиторы II изоформы угольной ангидразы человека широко применяются в виде глазных капель для лечения глаукомы. Одним из недостатков существующих препаратов является быстрое выведение активного вещества из внутриглазного пространства. В связи с этим пациентам приходится регулярно прибегать к препарату в течение дня. Повышение качества жизни пациентов может быть достигнуто путем создания ингибиторов, конъюгированных с биополимерными наночастицами, обеспечивающими постепенное высвобождение активного вещества после однократного введения.

В качестве прототипа для дизайна ингибиторов II изоформы угольной ангидразы человека, конъюгированных с наночастицами, выбрано ранее идентифицированное в нашей группе соединение **1**, обладающее пикомолярным уровнем активности и находящееся на стадии доклинических испытаний в качестве противоглаукомного препарата [1, 2]. Были синтезированы амидные аналоги **2 a – d** соединения-прототипа **1**, обладающие свободной аминогруппой, необходимой для успешной конъюгации с биополимерным носителем.



Соединение-прототип **1** и общая формула амидных аналогов, содержащих свободную аминогруппу

Соединения **2 a – d** были протестированы против панели из четырех изоформ угольной ангидразы.

Ингибиторный профиль соединений **2 a – d**

Смп	CA I, K_i (нМ)	CA II, K_i (нМ)	CA IV, K_i (нМ)	CA XII, K_i (нМ)
2 a	108,7	5,0	419,8	68,5
2 b	61,9	0,54	256,6	91,5
2 c	50,8	0,91	204,3	87,3
2 d	101,4	4,4	39,1	90,1
Acetazolamide	250	12	75	5,7

В результате тестирования показано, что соединения **2 a – d** обладают (суб)наномолярным уровнем активности против II изоформы угольной ангидразы человека и демонстрируют селективность относительно нецелевых изоформ.

Библиографические ссылки

1. Probing the «bipolar» nature of the carbonic anhydrase active site: Aromatic sulfonamides containing 1,3-oxazol-5-yl moiety as picomolar inhibitors of cytosolic CA I and CA II isoforms / M. Krasavin [et al.] // Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson. 2015. Vol. 101. P. 334–347.

2. 1,3-Oxazole-based selective picomolar inhibitors of cytosolic human carbonic anhydrase II alleviate ocular hypertension in rabbits: Potency is supported by X-ray crystallography of two leads / M. Ferraroni [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Pergamon, 2017. Vol. 25, № 17. P. 4560–4565.

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства образования и науки РФ «Биогибридные технологии для современной медицины» (14W03.31.0025).